Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher Prof. Dr. R. Staehelin)

Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

CHARLOTTE SARASIN

von Basel

1941 · Verlag von S. Karger · Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. R. Staehelin

Tag der Promotion: 10. Juli 1941

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Gastroenterologica Vol. 66, Fasc. 3/4
Printed in Switzerland

(Aus der medizinischen Klinik der Universität Basel [Prof. *R. Staehelin*].)

Osteomalacie und hypochrome Anaemie nach Magenresektion.

Von Charlotte SARASIN.

1. *Einleitung.*

In den letzten Jahren sind die Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Knochensystem und Erkrankungen des Verdauungstraktus wieder mehr beachtet worden, und ebenso sind die Beziehungen zwischen den blutbildenden Organen und dem Magen-Darmkanal wieder stärker hervorgetreten. Da diese Zusammenhänge jedoch noch weit davon entfernt sind, restlos abgeklärt zu sein, ist es wohl berechtigt, auch Einzelbeobachtungen auf diesem Gebiet zu veröffentlichen, sofern sie einen Beitrag zur Lösung dieser Fragen liefern können.

2. *Beschreibung der Fälle.*

Fall 1: Patientin Hanna P., geb. 1876.

Familienanamnese: Zwei Geschwister litten zeitweilig an Schwermut. Sonst kein pothologischer Befund.

Persönliche Anamnese: Als Kind Masern, Keuchhusten, Röteln. Mit neun Jahren seien „Muskelkrämpfe" in den Beinen aufgetreten, die untern Extremitäten sollen vorübergehend gelähmt gewesen sein. Patientin kann jedoch nicht angeben, worum es sich gehandelt hat. 1891 Gallensteinanfälle. 1894 machte Patientin einen schweren Typhus durch. 1920 Blinddarmentzündung, keine Operation.

1923 *Magenoperation.* Auszug aus der chirurgischen Krankengeschichte: es handelte sich um ein kallöses Ulcus an der kleinen Kurvatur des Magens. Es wurde eine Magenresektion nach Billroth 2 mit Gastroenterostomia retrocolica anterior vorgenommen.

1930 *auf der medizinischen Klinik* während 11 Wochen mit der Diagnose: Aethylismus, Hysterie, Neurasthenie.

Auszug aus der damaligen Krankengeschichte: Patientin klagt über Herzklopfen, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Schwindel, Vomitus matutinus, Kopfschmerzen. Bei der Untersuchung fand sich kein pathologischer Befund außer erhöhten Reflexen und einem feinschlägigen Tremor. Senkungsreaktion 38/75. Wassermann'sche Reaktion neg.

Blutbild: Hgb 98 %, Ery. 4.620 Mill., F. I., 1,12, Leukozyten 5600.

Probemahlzeit: Gesamtmenge 20 ccm, Flüssigkeit 2,5 ccm, Gesamtazidität 56, HCl-Defizit 108. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch keine Milchsäurestäbchen.

Verlauf: Immer subfebrile Temperaturen, nach jeder Mahlzeit Erbrechen. Obstipation.

Therapie: Karlsbader Salz, Azidol-Pepsin, Sedativa. Patientin wird gebessert entlassen.

1935 sieben Monate im *Klaraspital* mit der Diagnose: Multiple Sklerose. Aus der damaligen Krankengeschichte: Patientin war seit vier Wochen unsicher auf den Beinen, Steifigkeitsgefühl in der rechten Hand, in den letzten Tagen vor Spitaleintritt Parese in der linken obern Extremität. Genickschmerzen. Patientin sieht angeblich doppelt, stottert. Die Untersuchung ergibt einen normalen Herz-, Lungen- und Abdominalbefund. Hingegen zeigt sich ein Nystagmus, die Bauchdeckenreflexe fehlen, die Sensibilität für spitz und stumpf ist auf der linken Seite aufgehoben. Klin. Befunde: S. R. 5/7, Urin o. B.

Röntgenbild der Halswirbelsäule: Leichte Osteoporose, ausgedehnte Spondylarthrosis, vom vierten Halswirbel bis zum ersten Brustwirbel sind die Wirbelkörper miteinander verbacken, so daß die Intervertebralspalten nicht mehr sichtbar sind.

Verlauf: Nach Anlegen eines Extensionsverbandes rascher Rückgang der Genickschmerzen und der Parese des linken Armes. Die Besserung wurde damals als Remission im Verlauf einer M. S. aufgefaßt.

1936 während vier Wochen *auf der medizinischen Klinik* mit der Diagnose: Organ. Demenz, Alcoholismus chronicus, hysterische Reaktion. Auszug aus der Krankengeschichte: Patientin klagt auch jetzt noch über Rückenschmerzen, Insomnie, Appetitlosigkeit, Erbrechen (das Erbrochene soll blutig „kirschrot" gewesen sein). Stuhlgang nur auf Laxantien. Angeblich Gewichtsabnahme.

Aus dem Status: Zunge hochrot, glatt. Lungen o. B. Herz systol. Geräusch über der Spitze, A 2 lauter als P 2. Abdomen: leichte Druckdolenz in Leber- und Magengegend. Wirbelsäule: inkonstanter Klopfschmerz. Reflexe gesteigert, leichter Intensionstremor. Romberg neg. Gang unsicher, angeblich wegen Schmerzen im Bein. Psyche: Patientin ist zeitweise sehr unruhig. Klin. Befunde: S. R. 13/27, W. R. neg. Gewicht schwankt zwischen 50 und 52 kg. Eine Lumbalpunktion ergibt keinen pathologischen Befund.

Augenhintergrund: Optikusatrophie beidseits, wahrscheinlich als Folge einer Arteriosklerose.

Therapie: Sedativa, Redoxon. Bei der Entlassung kann Patientin wieder gut gehen, fühlt sich wohl. Im gleichen Jahr 1936 war Patientin noch im Krankenhaus Riehen mit der Diagnose: Multiple Sklerose.

1938 nochmals Spitalaufenthalt in Riehen mit der Diagnose: Verdacht auf M. S.

1940 am 5. April wird die Patientin in die *medizinische Klinik* eingewiesen mit der Diagnose: Arthritismus, myelogene Prozesse? Anaemia perniciosa?

Anamnese: Patientin habe bald nach dem Spitalaustritt in Riehen wieder heftige Schmerzen im Genick, Rücken und Kreuz bekommen. Seit anderthalb Jahren liege sie nun zu Bett, auch das Stehen sei ihr unmöglich

wegen der starken Schmerzen. Seit etwa zwei Jahren sei die Patientin sehr blaß. Der Appetit sei seit langem schlecht. Es besteht eine hartnäckige Obstipation, Patientin habe oft 3—4 Tage keinen Stuhl. Schlaf gut auf zwei Aspirintabletten. Patientin habe keine besondere Diät eingehalten. Ein Jahr vor Spitaleintritt seien blaue Flecken an Armen und Hüfte aufgetreten.

Status: Schwach ausgeprägtes organisches Syndrom (Merkschwäche, Labilität der Affekte, Urteilsschwäche) bei beginnender seniler Demenz. Mittelgroße Frau von pyknischem Habitus in etwas herabgesetztem Ernährungszustand. Schlaffe Muskulatur. Patientin liegt fast unbeweglich im Bett, jede aktive und passive Bewegung ist schmerzhaft. Die Haut ist äußerst blaß, aber ohne strohgelben Farbton, sie ist zart, trocken, schlaff. Der Kopf ist frei beweglich, Patientin gibt jedoch Schmerzen im Genick an. Das Gesicht ist sehr blaß, leicht gelblich. Die Konjunktiven sind blaß, die Skleren weiß. Die Pupillen sind rund, isocor, reagieren auf Licht und Konvergenz. Die Zunge ist leicht belegt und weist eine fleckige Atrophie geringen Grades auf. Die Mundschleimhaut ist blaß. Die Zähne fehlen im Ober- und Unterkiefer. Rachen und Tonsillen reizlos. Wirbelsäule: Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule, Druckdolenz der Brust- und Lendenwirbelsäule, leichter Klopfschmerz, kein Stauchungsschmerz. Thorax: breit, gut gewölbt, starke Druckdolenz der untern Rippen, die etwas verdickt sind. Atmung oberflächlich, Schmerzhemmung? Abdomen: auf Thoraxniveau, etwas aufgetrieben, starke Druckdolenz im ganzen Oberbauch besonders rechts. Es findet sich in dieser Gegend eine unregelmäßige, ziemlich derbe Resistenz, Leber? Mediane etwas schräg verlaufende Narbe zwischen Processus xiphoides und Nabel. Leber: Grenze unsicher bestimmbar, 1-2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz: nicht vergrößert. Lungen ohne pathologischen Befund. Herz: Aktion regelmäßig, frequent, Töne sehr leise, systol. Geräusch über der Spitze, P 2 lauter als A 2. Puls mittelgroß, eher weich. Extremitäten: Spontanschmerzhaftigkeit und Druckdolenz besonders des rechten Oberschenkels, Beine langsam, aber dann fast schmerzlos beweglich, besonders wenn Patientin abgelenkt wird. Druckdolenz beider Vorderarme, Schmerzen in der Schultergegend beim Bewegen, Gelenke frei. Reflexe lebhaft, reflexogene Zone über der Patellarsehne verbreitert. Keine pathologischen Reflexe, kein Tremor, Romberg und Gang nicht prüfbar. Gewicht 58 kg. Temperatur 37,0, selten etwas höher. Puls entsprechend um 80. B. D. 130/75.

Klinische Befunde: Urin ohne Eiweiß, ohne Zucker, Diazo neg., Urobilin pos., Urobilinogen Spur. *Stuhl* oft knollig, selten bandförmig, braun glänzend. Mikroskopisch reichlich Fettsäurenadeln, einmal auch reichlich Fettropfen, vereinzelte Muskelfasern, keine Stärke, keine Parasiteneier. Anfänglich, während Patientin Ceferro per os erhielt, Benzidinreaktion positiv, später immer negativ.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: 32/71 (nach Westergreen), Serum hell.

Serumreaktionen: Diazo direkt —, direkt und indirekt (+), Bilirubin normal, Takata —. Calcium 9,55 mg%, anorganischer Phosphor 1,73 mg%. Gesamtcholesterin 0,107 mg%, freies Cholesterin 0,051 mg%, Cholesterinester 0,056 mg%.

Blutbild vom 5. April 1940: Hgb 26 % = 4,2 g, Erythrozyten 2,776 Mill. F. I. 0,46. Leukozyten 5000, neutrophile Segmentkernige 50 %, Stabkernige 3 %, Eosinophile 2 %, Lymphozyten 41,7 %, Monozyten 6 %. (Blutplättchen etwas vermehrt, mäßig starke Anisozytose und Poikilozytose, keine Normoblasten, keine Megalozyten.)

Sternalpunktat vom 19. April: Mark relativ reichlich, gelblich. Ausstriche mäßig zahlreich. Erythropoese: ziemlich reichlich, vorwiegend basophile Makroblasten, zum Teil ganz junge tiefblaue „Stammzellen". Wenig Mitosen. Leukopoese nichts besonderes. Thrombopoese nichts besonderes. Gute Plättchenbildung.

Röntgenbefund von Wirbelsäule, Rippen und Sternum: Starke Osteoporose der Halswirbelsäule. Die Grenzen der unteren Halswirbel sind nicht deutlich erkennbar. Leichte Randzackenbildung. Starke Linksskoliose im obersten Abschnitt der Brustwirbelsäule, kompensatorische Rechtsskoliose im Bereich der unteren Brustwirbelsäule. Der 3.—5. Brustwirbel (Stelle der Skoliose) erscheint verschmälert, die Wirbelkörper unscharf begrenzt. In der seitlichen Aufnahme lassen sich die Grenzen der vierten und fünften Brustwirbel gegeneinander nicht mehr erkennen. Blockwirbelbildung? Starke Atrophie der Wirbelkörper im Bereiche der unteren Brustwirbelsäule. Die Lendenwirbelsäule zeigt ebenfalls starke Atrophie der Wirbelkörper. Die Intervertebralspalten erscheinen nicht verschmälert. Fleckige Atrophie des Sakrums und der benachbarten Teile des Beckens. Sakralisation des fünften Lendenwirbels. Die Spitze des Sakrums biegt steil nach vorn um. Fleckige Atrophie der Rippen beidseits. Stellenweise finden sich in den Rippen unscharf begrenzte Aufhellungen. Das Sternum ist stark atrophisch. Die Konturen des Sternums infolgedessen besonders auf den linken Seite nicht deutlich zu erkennen.

Magenausheberung nüchtern. Es wird kein saurer Magensaft gewonnen, Gesamtazidität 1, HCl-Defizit 1. Patientin sträubt sich gegen eine frakt. Ausheberung. Bakteriologisch finden sich im Grampräparat reichlich Gram+Kokken und Diplokokken, selten Gram-Kokken. Kulturell gingen auf der ersten Platte hunderte von Kolonien an.

Diagnose: Es handelt sich um einen Fall von Osteomalacie und hypochromer Anaemie bei einer Störung im Verdauungstraktus (Achylie, chronische Gastroenteritis, Fettstühle und Obstipation). Diese Symptome scheinen im Zusammenhang zu stehen mit einer Magenresektion, die vor 15 Jahren ausgeführt worden war.

Verlauf: Es steht zunächst die Behandlung der Anaemie im Vordergrund, auf Ceferro per os erfolgt kein Anstieg des Hgb, auch bei intravenöser Darreichung nur schwache Reaktion. Am 23. April wird eine Bluttransfusion vorgenommen, worauf das Hgb langsam ansteigt und stetig zunimmt bei fortgesetzter Ceferromedikation. Unterstützend wurde in größeren Abständen auch Heparglandol forte verabreicht. Am 12. September beträgt das Hgb 89 % (14,2 g), die Erythrozytenzahl 4,544 Mill., der F. I. 0,98. Mit der Besserung des Blutstatus geht zunächst keine Besserung des Allgemeinzustandes einher. Patientin klagt dauernd über starke Schmerzen im Genick, in der Kreuzgegend und in den Oberschenkeln. Es besteht eine ausgesprochene Lokalisation auf die Knochen; Muskulatur und Gelenke sind indolent. Benerva forte bleibt ohne Erfolg. Am 9. Juli wird mit der Medikation von Strontiumbromid begonnen nach den

Angaben von Markoff, der sie bei enterogenen Osteopathien mit Erfolg angewendet hat. Nach etwa einer Woche gibt die Patientin eine deutliche Besserung der Schmerzen an, sie beginnt wieder aufzustehen. Das Strontiumbromid wird nun durch Calcium i. m. und Vigantol ersetzt. Die Besserung der Schmerzen hält an, Patientin vermag nun etwas herumzugehen, sie klagt noch immer über leichte Schmerzen im Rücken, die aber auf Diathermie ganz zurückgehen, so daß beim Austritt nur noch eine leichte Druckdolenz der obern Brust- und Lendenwirbelsäule besteht. Patientin klagt besonders bei Anfang der Spitalbehandlung über Übelkeit, Druckgefühl und Brennen in der Magengegend nach dem Essen. Diese Beschwerden werden durch Salzsäure nicht gebessert, erst nachdem Patientin regelmäßig Festal erhält, verschwinden sie völlig. Während dieser deutlich gastritischen Perioden waren die Stühle oft hell, fast lehmfarbig, teilweise bandförmig mit leicht schleimigen Auflagerungen. Die Patientin wird am 19. Oktober weitgehend gebessert nach Hause entlassen.

Klinische Befunde beim Austritt: Das Serumcalcium ist von 9,55 mg% auf 10,65 mg%, der Serumphosphor von 1,73 mg% auf 4,33 mg% angestiegen. Das Gesamtcholesterin im Serum beträgt 0,177 mg%, das freie Cholesterin 0,095 mg%, die Cholesterinester 0,082 mg%. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 16/40. Eine Röntgenkontrolle von Wirbelsäule, Rippen und Sternum läßt noch keine Veränderungen gegenüber den ersten Aufnahmen erkennen.

Fall 2):* Patientin Louise H., geb. 1878.

Familienanamnese: Keine Knochen- oder Blutkrankheiten in der Familie.

Persönliche Anamnese: Patientin war gesund bis *1900*. Damals traten Magenblutungen auf, kleinere und größere. Sie soll zuviel Magensäure gehabt haben. Der Gesundheitszustand war von da an wechselnd, aber immer traten wieder von Zeit zu Zeit Magenblutungen auf. 1918 *Magenoperation* im Spital Riehen durch Dr. Veillon. Auszug aus der damaligen Krankengeschichte: Es wurde eine Pylorusausschaltung nach Eiselsberg gemacht mit Gastroenterostomia retrocolica posterior. Der Pylorusstumpf wurde übernäht und versenkt. Bei der Inspektion der Magenschleimhaut wurde kein Ulcus im pylorusnahen Teil gefunden, es zeigten sich ein Etat mamelonné und fragliche Erosionen. Der postoperative Verlauf war normal, der Erfolg gut. 1924 Unterbindung der a. thyreoidea wegen Struma. *1932* erneute *starke Magenblutung*. Einweisung ins Spital Riehen. Auszug aus der damaligen Krankengeschichte: Blasse, asthenische Patientin. Das Abdomen im Epigastrium leicht druckdolent. Subjektiv beschwerdefrei, keine weiteren Blutungen, Benzidinprobe in Stuhl zeitweilig positiv. Magenausheberung ergibt ein HCl-Defizit von 7, eine Gesamtazidität von 10.

Röntgenbefund: Das pylorusnahe Magenende war „eigenartig konfiguriert", so daß ein maligner Prozeß nicht sicher auszuschließen war, jedoch war der Krankheitsverlauf günstig, Patientin erholte sich gut und trat auf eigenen Wunsch aus. Blutbefund: Hgb 57/90.

*) Für die liebenswürdige Mitteilung und Überlassung dieser Krankengeschichte bin ich Herrn Dr. med. H. Kapp zu großem Dank verpflichtet.

1936 *fünf Wochen im Spital wegen Anaemie und allgemeiner Schwäche.* Im gleichen Jahr *Gallenblasenentzündung.* 1938 erneute Gallenstörung. Seither sei Patientin immer in ärztlicher Behandlung gewesen wegen Gewichtsabnahme, Schwindelgefühl, Blässe. Eine Magendurchleuchtung habe eine rasche Entleerung ergeben, sonst nichts besonderes.

1940 *fünf Wochen im Spital Riehen wegen Anaemie.* Auszug aus der damaligen Krankengeschichte: Status: blasse, magere Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Innere Organe ohne pathologischen Befund. Zunge nicht atrophisch. Reflexe und Extremitäten o. B. Gewicht 44,6 kg. Urin ohne pathologischen Befund. Stuhl obstipiert, Benzidinprobe positiv. Blutkörperchensenkungsreaktion 2/5. *Blutstatus:* Hgb 35 % (5,3 g), Erythrozyten 4,292 Mill., F. I. 0,41, Leukozyten 5200, Segmentkernige 25 %, Stabkernige 2 %, Eosinophile 1 %, Lymphozyten 71 %, Monozyten 1 %. Poikilo- und Anisocytose. *Therapie:* Bluttransfusion, Campolon, Kakodyl. Patientin wurde gebessert entlassen. Blutbefund beim Austritt Hgb 50 % (8,0 g), Erythrozyten 5,360 Mill., F. I. 0,47. Bald nach Spitalaustritt fühlte sich die Patientin wieder schlechter, es traten wieder Schwächezustände und Schwindel auf, im Winter 1940/41 kamen Schmerzen in den Füßen, Oberschenkeln, dann auch im Rücken, im Schultergürtel und in den Oberarmen dazu, die sich immer mehr steigerten. Die Schmerzen im Thorax beschreibt die Patientin als ziehend und oft anfallsweise auftretend, so daß sie im Atmen behindert werde. Abgesehen von einer Neigung zu Obstipation hatte die Patientin keine Beschwerden von seiten des Verdauungskanals.

Am 25. April 1941 *Spitaleintritt* (Bethesda) wegen der Knochenschmerzen und der Anaemie. Aus dem *Status:* Sehr magere, große Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Gewicht 44,8 kg. Herz und Lungen ohne pathologischen Befund. Abdomen nicht aufgetrieben, weich, ohne pathologische Resistenzen, mediane Laparatomienarbe reizlos. Reflexe normal, Skelett: es fällt eine leichte Einziehung des Sternums auf, sonst sind äußerlich keine Veränderungen feststellbar. Es besteht eine leichte Druckdolenz der Oberschenkel. Temperaturen subfebril, Puls entsprechend

Klinische Befunde: Urin o. B. Stuhl: Benzidinprobe dreimal positiv, keine Parasiteneier, reichlich Fettsäurenadeln.

Magenausheberung: 15 ccm Nüchternsekret, HCl-Defizit 20, Gesamtazidität 8, nach Eingabe von 300 ccm Alkohol (5 %) findet während 70 Minuten ein dauernder Gallerückfluß statt, das HCl-Defizit bleibt bestehen. Mikroskopisch finden sich viel Leukozyten, Erythrozyten und Epithelien, keine Stärke, viel gestreifte Muskelfasern, viel Stäbchen und Kokken.

Blutbild: Hgb 49 %, Erythrozyten 4,270 Mill., F. I. 0,58, Leukozyten 5700, Segmentkernige 39 %, Stabkernige 1,3 %, Eosinophile 5,3 %, Basophile 0,7 %, Lymphozyten 48,3 %, Monozyten 5,3 %. Hypochromasie, Poikilo- und Aniszytose.

Röntgenuntersuchung: 1. Durchleuchtung des Magens: Es besteht ein relativ großer Magenrest nach Resektion, der sich gut auffüllt. Die Gastroenterostomiestelle wird zwar ziemlich rasch durchflossen, aber nur in geringem Ausmaß. Die Schleimhaut ist auffallend grobfaltig, wenig Sekret. An der Resektionsstelle ist auf Druck eine fast eigroße, glattbegrenzte, kugelige Aussparung zu sehen.

2. Aufnahmen des Magens: Die Schleimhautaufnahme zeigt grobfaltiges Relief im Magen, die grobe Schleimhautzeichnung der Jejunalschlinge an der Gastroenterostomiestelle und die erwähnte Aussparung. Sofort stehend zeigt der Magen eine Ausstülpung der großen Kurvatur nach links und vorne, die erwähnte Aussparung an der Resektionsstelle ist angedeutet.

3. Aufnahmen der Brustwirbelsäule: Auf der a. p.-Aufnahme findet sich eine leichte linkskonvexe Skoliose der oberen und eine rechtskonvexe Skoliose der unteren Brustwirbel. Deutliche Herabsetzung des Kalkgehaltes nicht nur der Wirbelkörper, sondern auch der Rippen. Auf der seitlichen Aufnahme zeigen die Wirbelkörper der mittleren Brustwirbelsäule eine deutliche Einbuchtung der einander gegenüberliegenden Flächen, d. h. also auch eine Verbreiterung der Intervertebralräume und Kalkeinlagerungen zwischen Th. 11 und Th. 12.

Der Röntgenbefund spricht für *deutliche Osteoporose.*

Diagnose: Es handelt sich auch in diesem Fall um eine Osteomalacie und hypochrome Anaemie bei Störungen im Verdauungstraktus (Achylie, Fettstühle und Obstipation; manifeste gastroenteritische Anzeichen fehlen). Die Symptome scheinen auch hier im Zusammenhang zu stehen mit einer Magenoperation (Pylorusausschaltung und Gastroenterostomie), die vor 23 Jahren ausgeführt worden ist. Die stark hypochrome Anaemie ist hier allerdings durch die chronischen geringen Blutungen zu erklären, die vermutlich aus einem Ulcus „pepticum" stammen. Doch könnten auch andere Faktoren, von denen weiter unten die Rede sein wird, mitspielen.

Verlauf: Die Patientin befindet sich noch in Beobachtung.

3. Diskussion.

Im folgenden soll nun die Frage untersucht werden, ob Zusammenhänge bestehen zwischen den Symptomen, welche die Patienten jetzt zeigten und ihrer früher durchgemachten Magenresektion.

Die hypochrome Anämie.

Es soll hier nicht auf die ganze Diskussion über die „agastrischen" Anämien und ihre genauere Ätiologie eingegangen werden. Übereinstimmend halten mehrere Autoren *(Buchgraber* u. *Klima, Monasterio, Rieder, Rowlands* u. *Simpson* u. *Levy, Schulten)* dafür, daß nach Magenresektionen Anämien auftreten können, und zwar im allgemeinen leichte normochrome, normocytäre; in einigen Fällen sind jedoch auch hypochrome, mikrocytäre oder hyperchrome, makrocytäre, perniciosaartige Anämien beobachtet worden. Nach *Monasterio* spielt in der Genese der post-resektionellen Anämie die Schädigung des hämopoetischen Faktors des Magens durch die Entfernung großer Teile der Magenschleimhaut die Hauptrolle. Tritt infolge von Verdauungsstörungen, deren Ur-

sache die Magenresektion ist, Eisenmangel ein, wird die Anäämie hypochrom und kann sich schließlich in eine hypochrome, achylische Anämie verwandeln. Sobald jedoch das ganze „Pylorusdrüsenorgan" nach *Meulengracht* insuffizient wird, nimmt das anämische Syndrom ganz das Aussehen einer Biermer'schen Anämie an.

Ähnliche Beobachtungen über die Entstehung einer gastrogenen, hypochromen Anämie machte *H. C. van Leeuwen:* bei Hypo- oder Achlorhydrie des Magens kommt es zu einer hypochromen Anämie, und zwar auf Grund von einer Eisenresorptionsstörung. Typisch ist nach diesem Autor die stark erhöhte Normoblastenzahl im Knochenmark, die auf einer Reifungsstörung infolge des Eisenmangels beruht.

Angaben über perniciosaartige Anämien finden sich bei *Rieder* und *Bossard.*

Je einen Fall von einer Anämie, die zuerst hypochrom verlief, dann aber in ein perniciosaartiges Bild überging, beschreiben *Planteydt* und *Rowlands, Simpson* und *Levy.*

Im *Tierversuch* zeigte sich, daß bei Hunden nach totaler Magenresektion hypochrome Anaemien auftreten (*Ducuing, Miletzky* und *Soula, Petri-Soeborg* und *Ohlsen; Bussaberger; Fontes, Kunlin* und *Thivolle, Gutzeit*). Bei Schweinen entstehen zunächst hypochrome Anaemien, die aber häufig in hyperchrome übergehen (*Bence, Petri*). Bei Ratten und Affen entwickeln sich hypochrome Anaemien (*Bussaberger* und *Jung, Bussaberger*).

Bei allen diesen Versuchen mußte bis zum Eintritt der Anämie ein gewisses Intervall verlaufen, wie das ja auch bei den beim Menschen beobachteten, postresektionellen Anämien der Fall war. *Rowlands* gibt an, daß das durchschnittliche Intervall etwa 6 (2—15) Jahre beträgt. In unserem ersten Fall vergingen zwischen der Magenresektion und den ersten bemerkbaren Symptomen zirka 15 Jahre. Im zweiten Fall trat die Anämie wohl infolge der erneuten Blutungen schon früher auf. (Das Intervall war kleiner als 14 Jahre.)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach Magenresektionen Anämien auftreten können, im allgemeinen jedoch erst, wenn noch andere Faktoren wie Konstitution oder eine gastritische Störung, was in unseren Fällen besonders wichtig erscheint, hinzukommen. *(Fleischhacker* und *Klima.)*

Die Osteomalacie und Osteoporose.

In der Literatur über Folgezustände nach Magenresektion sind nur wenig Angaben zu finden über andere Stoffwechsel-

störungen als Anämien. *Massen* berichtet über einen Fall von sekundärer Pellagra nach Gastroenterostomie mit Hautveränderungen und psychischen Erscheinungen bei chronischer Enteritis und Achylie. In der mir zugänglichen Literatur fanden sich keine Beobachtungen über Osteopathie nach Magenresektion beim Menschen. Hingegen fanden verschiedene Autoren nach experimentellen, totalen Magenexstirpationen bei Tieren Knochenveränderungen, die vielleicht mit den in unsern Fällen beobachteten im Zusammenhang stehen könnten.

Bussaberger beobachtete bei gastrektomierten Hunden außer einer vorübergehenden hypochromen Anaemie Verkrümmungen der vorderen Extremitäten. Bei der Sektion zeigten sich ein größerer Knochendurchmesser, weitere Markräume und eine dünnere Corticalis als beim normalen Tier. Zweimal sah er Spontanfrakturen. Bei jungen Tieren trat eine Wachstumshemmung auf. Die Calcium- und Phosphatwerte im Serum waren normal. Wachstumstillstand fand sich auch bei jungen Ratten, denen der Magen total reseziert worden war *(Bussaberger* und *Jung). Bussaberger* und *Ivy* fanden bei den gleichen Versuchen an Macacusaffen keine Knochenveränderungen innerhalb von zwei Jahren, die Röntgenkontrollen waren normal.

Bence machte Versuche an Schweinen und erhielt nach Magenresektion eine megalocytäre, hyperchrome Anaemie. Bei der Obduktion zeigten alle Knochen eine auffallend große Markhöhle bei normaler Kompakta. Diese Abnahme der Knochensubstanz scheint nun allerdings nicht mit einer echten Osteomalazie im Zusammenhang zu stehen, sondern mit der Hyperplasie des roten Markes und somit eher in das Gebiet der myelogenen Osteopathie (nach *Markoff*) zu gehören.

Aufschlußreichend sind die Beobachtungen von *Petri, Soeberg, Ohlsen.* Die Autoren haben 34 Hunde magenreseziert nach verschiedenen Operationsmethoden zur Lokalisation des antianämischen Faktors. Die Resultate waren:

1. Subakute bis subchronische hypochrome Anaemien.

2. Avitaminotische Veränderungen in Haut, Z. N. S., nebst Wachstumshemmung. Bei zwei Würfen von magenresezierten Weibchen fanden sich rachitische Zahnveränderungen.

Eine Beobachtung ist in unserem Zusammenhang besonders wichtig: Die operierten Tiere zeigten starken Drang, Kalkputz von den Wänden zu fressen. „Für etwaiges Vorkommen von Osteoporose wurden die Tiere nicht untersucht, ihr Verlangen nach Kalkaufnahme dürfte aber mit dem Vorhandensein solcher Veränderungen in Verbindung stehen." *Petri* und seine Mitarbeiter fassen diese Veränderungen auf als im Zusammenhang stehend mit mangelhaftem Vitaminstoffwechsel. „Die größte Ähnlichkeit scheinen unsere Versuche indessen mit der Pellagra des Menschen mit Symptomen von Haut, Schleimhäuten, Verdauungskanal (einschließlich der häufig bereits vorhandenen Ventrikelstörung), Z. N. S., Muskelatrophie und Osteoporose zu haben."

Eine ähnliche Beobachtung, die wohl auch in das Gebiet der Avitaminosen zu rechnen ist, machten *Ducuing, Miletzky, Soula.* Mehrere gastrektomierte Hunde zeigten außer der hypochromen Anaemie Haarausfall, Paraplegie der hintern Extremitäten und Gewichtsabnahme.

Bei der Betrachtung besonders unseres ersten Falles fällt auf, daß dieses Krankheitsbild in vielen Punkten der einheimischen Sprue gleicht. Auch bei dieser Krankheit finden wir die Kombination von Anämie, Osteopathie und Affektion des Verdauungskanals. *Hansen* und *v. Staa* beschreiben in ihrer Monographie Fälle, bei denen die Knochenerkrankung völlig im Vordergrund stand. Sie fanden hochgradige Dekalzinierung des gesamten Skeletts, eine typische Osteomalacie mit starken Verbiegungen, aber mit geringer Neigung zu Brüchigkeit. Die Knochenschmerzen standen subjektiv im Vordergrund. Auch *Heß Thaysen* fand bei 22 auf Knochenveränderungen untersuchten Fällen 12 mit Osteoporose.

An der medizinischen Universitätsklinik Basel wurden bei den seit 1931 diagnostizierten acht Spruefällen siebenmal röntgenologisch osteoporotische Veränderungen verschiedenen Grades gefunden.

Nach *Hansen* und *v. Staa* ist die Grundstörung bei der Sprue eine Fettdiarrhoe mit unbekannter Ätiologie, wobei konstitutionelle Momente sicherlich eine Rolle spielen.

Die Sekundärschäden sind: 1. Osteoporose- und Malacie, beruhend auf dem Kalkverlust, der bei der Fettresorptionsstörung zustande kommt, indem Kalkseifen ausgeschieden werden, und auf einer D-Avitaminose (siehe unten).

2. Hypo- oder hyperchrome Anaemien, die eventuell auf einer Nichtausnützbarkeit des Schutzstoffes oder auf Eisenmangel durch Resorptionsstörungen beruhen.

3. An Pellagra erinnernde Hautpigmentierungen, bei denen Vitaminmangelschäden anzunehmen sind. Es wurden auch schon Hautblutungen und echter Skorbut beobachtet. In diesem Zusammenhang sei an die Anamnese unserer ersten Patientin erinnert, wo diese angibt, etwa ein Jahr vor Spitaleintritt seien blaue Flecken an mehreren Körperstellen aufgetreten.

In unserem ersten Falle handelt es sich sicherlich nicht um eine Sprue, es fehlten stets die massigen oder schaumigen Stühle, das aufgetriebene Abdomen, auch war die Kachexie nicht so hochgradig wie sie bei der Sprue zu sein pflegt. Hingegen bestand das Symptom, das wie gesagt bei der Sprue die Hauptrolle spielt: die gestörte Fettresorption. Im Stuhl waren jeweils reichlich Fettsäurenadeln und Fettropfen vorhanden. Daneben bestanden andere Zeichen einer Magen-

Darmstörung: chronische Obstipation, Appetitlosigkeit, Druckempfindlichkeit und spontanes Druckgefühl in der Magengegend. Auch in unserem zweiten Fall sahen wir Fettstühle, und es bestand daneben eine Achylie, jedoch fehlten alle anderen Spruesymptome.

Osteopathien bei Resorptionsstörungen speziell des Fettes, hervorgerufen durch verschiedene Leiden des Magen-Darmkanals, sind in der Literatur ziemlich häufig erwähnt. *(Gutzeit, Hellner, Markoff, Meulengracht, v. Leeuwen.)*

Markoff unterscheidet in seiner Arbeit über die enterogenen Osteopathien vier Gruppen:

1. Hungerosteopathie.
2. Osteopathie bei einseitiger Ernährung.
3. Osteopathie bei Erkrankung des Magen-Darmkanals (chronische Gastritis).
4. Osteopathie bei Erkrankung der Verdauungsdrüsen (pankreatogene Steatorrhoe).

Für unsere Problemstellung kommt Punkt 3 in Frage. Dazu ist noch eine Angabe *Meulengrachts* zu erwähnen über: Osteomalacia columnae durch einseitige Kost oder durch Leiden im Verdauungskanal, besonders weil die Lokalisation der Veränderungen ganz unseren beiden Fällen entspricht: die subjektiven Symptome bestanden in Schmerzen im Rücken und in den Lenden, die bisweilen in akuten Anfällen auftraten. Röntgenologisch fand sich eine Kalkarmut des Skeletts, besonders deutlich an der Columna, die Wirbel sind niedrig, bikonkav oder unregelmäßig deformiert. Zur Pathogenese führt *Meulengracht* außer mangelhafter Ernährung an: die Achylia gastrica (analog der anderen Mangelkrankheit bei Achylie, der Eisenmangelanämie durch Resorptionsstörung).

Will man sich nun über den Mechanismus dieser Resorptionsstörung des Fettes und in der Folge auch des Calciums nach Magenresektion klar werden, verfolgt man am besten die Stoffwechseluntersuchungen, die nach Gastrektomie angestellt wurden *(Breitenbach, Bürger* u. *Konjetzny)*.

Breitenbach untersuchte zwei Fälle, beim ersten war der Stoffwechsel normal, beim zweiten war 19 Monate nach der Operation die Fettausnützung schlecht, 6½ Jahre nach der Operation normal.

Bürger und *Konjetzny* hingegen fanden nach genauen Stoffwechselbilanzen auf Kohlehydrat, Eiweiß und Fett in dreitägigen Kostbelastungen: den Eiweißverlust gering, den

Kohlehydratverlust gering, die Fettverdauung und Resorption stark gestört in allen Kostperioden, am meisten während der Fettbelastung. Den Grund dafür sehen diese Autoren darin, daß durch den Fortfall des chemischen HCl-Reflexes vom Magen her die Anregung zur Gallen- und Pankreassaftabsonderung ausbleibt, und damit die wichtigsten chemischen Hilfsmittel zur Fettverdauung- und Resorption ausgeschaltet sind. Diese Überlegungen gelten für die Magenresektionen nach Billroth 1 und 2, und ebenso für die Pylorusausschaltung nach Eiselsberg. Bei Billroth 1 ist eine wesentlich günstigere Nahrungsausnützung wegen Erhaltenbleibens des chemischen Reflexmechanismus vom Magen auf das Duodenum und die Anhangsdrüsen zu erwarten als beim Vorgehen nach Billroth 2 oder nach Eiselsberg, welches das Duodenum funktionell ausschaltet. Zum selben Schluß kommt auch *Lublin* (zit. nach *Fleischhacker* u. *Klima*), wenn er annimmt, daß es bei Ausschaltung des Duodenums zum Ausfall der Anregung der Leber- und Pankreastätigkeit sowie zum allmählichen Zugrundegehen der Schleimhaut kommt. Diese Überlegungen stehen vielleicht im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß die Anämien häufiger auftreten nach Billroth 2 als nach Billroth 1. Unsere erste Patientin wurde nach Billroth 2 operiert, die zweite Patientin nach Eiselsberg.

Zu dieser Resorptionsstörung auf mechanischer Basis kommt die Tatsache hinzu, daß die Gastroenteritis die häufigste Komplikation nach Magenresektion ist und oft zu Achylie führt. (*Gutzeits* Versuche an Hunden, *Rieder, Annes-Dias*).

Ist aber einmal die Fettverdauung- und Resorption gestört durch Achylie und mangelnde Pankreassaft- und Gallenabsonderung, so muß es im Organismus zu Kalkverlust kommen. Es werden große Mengen von Calcium zur Neutralisation der Fettsäuren verbraucht, die als Kalkseifen ungenützt ausgeschieden werden.

Andererseits wirkt nach *Klinke* begünstigend für die Calciumausscheidung durch den Kot eine alkalische Reaktion des Darmsaftes, der normalerweise im Dünndarm leicht sauer ist *(Markoff)*. Auch wird durch die infolge der Achylie auftretende Alkalose die Bildung unlöslicher Kalkverbindungen begünstigt.

Nach *Gutzeit* kommt es jedoch nur zu einer Schädigung der Kalkresorption, wenn gleichzeitig Fett gegeben wird.

Bei einer Störung der Fettresorption kommt es aber auch zu einer Resorptionsstörung der fettlöslichen Vitamine, besonders des in diesem Zusammenhang wichtigen D-Vitamin, und zwar ist wahrscheinlich die Störung der Vitaminresorption wichtiger als die der Kalkresorption. „Die Störung des Calciumstoffwechsels ist überdeterminiert durch die Resorptionsstörung des den Calciumstoffwechsel regulierenden D-Vitamins." (*Hansen* und *v. Staa.*)

Die wichtige Rolle, die das D-Vitamin bei der kindlichen Osteomalacie, der Rachitis, spielt, ist bekannt. Wie jedoch der genaue Mechanismus der D-Wirkung vor sich geht, ist noch nicht völlig geklärt.

Nach *Freudenberg* und *György* ist das zentrale ätiologische Moment bei der Rachitis ein Torpor des Protoplasmas infolge Mangels eines Schutzstoffes, eben des Vitamin D, der zu einer Azidose führt, die den normalen Calcium- und Phosphorstoffwechsel stört.

Stepp-Kühnau-Schröder fassen das D-Vitamin auf als eine Art von Katalysator für die Bildung von bestimmten Calcium-Phosphor-Komplexen, die für die Ossifikation notwendig sind.

Nikolayson (zit. nach *Shol*) gibt an, daß das Vitamin D eine größere Resorption von Calcium im Dünndarm erlaube, welches seinerseits die Resorption von Phosphaten erhöht. So daß also schon ein D-Vitaminmangel allein zu einem Calciumverlust im Darm führte.

Tammann hingegen glaubt, daß die Calciumresorption im Darm durch das Vitamin nicht geändert wird. Ob die azidotische Stoffwechsellage, die allgemein bei der Rachitis angenommen wird, geändert wird, ist unklar.

Klinke geht von der Beobachtung aus, daß bei der Rachitis eine Verminderung des Serumphosphates besteht, während die Menge der Phosphatase im Knochen gegenüber der Norm erhöht ist. Er glaubt nun, daß das Vitamin D direkt in den Phosphatasemechanismus eingreift, so daß es zur Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Phosphat und Ferment kommt.

Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich in unseren Fällen um eine D-Avitaminose. Das lange Intervall zwischen der primären Schädigung des Verdauungstraktus, der Magenresektion, und dem Auftreten der osteomalacischen Symptome ist, entgegen der Ansicht *Klinkes,* wohl nicht durch die Speicherungsfähigkeit des Organismus für das Vitamin zu erklären, sondern man wird daraus schließen dürfen, daß die gastritische Störung erst im Laufe der Jahre aufgetreten ist.

Ob es in diesen Fällen von Resorptionsstörung durch Gastroenteritis und Achylie auch zu Veränderungen der allgemeinen Stoffwechsellage im Sinne einer Acidose kommt wie bei der Rachitis, ist noch nicht abgeklärt. Nach *Markoff* soll es zu einer sekundären Acidose kommen, bedingt durch die

Alkalose des Darminhaltes, der zu einem Basenverlust führt. Auch *Froehner* postuliert eine Acidose, die er zurückführt auf eine starke alkalische Saftresektion ins Darmlumen, hervorgerufen durch die niederen Fettsäuren, die bei der bakteriellen Zersetzung der nicht resorbierten Fette entstanden sind. Ebenso *Hellner,* der eine postcoenale Acidose durch die mangelnde HCl-Sekretion annimmt.

Der gegenteiligen Ansicht ist *Klinke.* Er fand bei Anacidität die Alkalireserve im Serum hoch, die Konzentration des Blutchlors unverändert, Chlorschwankungen im Serum während der Verdauung blieben aus und auch die Säure-Basenausscheidung im Urin verlief ohne Schwankungen. Es bestand also keine Acidose.

Es sind in unseren Fällen aber noch zwei ätiologische Momente für die Osteomalacie zu berücksichtigen:

1. das Alter der Patientinnen,
2. die konstitutionellen Faktoren.

Zu 1. ist zu sagen, daß eine senile Osteomalacie nicht ausgeschlossen werden kann. Nun ist ja die Ätiologie dieser Erkrankung auch noch nicht ganz abgeklärt. Außer dem D-Vitaminmangel scheinen noch andere Faktoren mitzuspielen: endokrine Störungen, ev. eine Osteoplastenschwäche *(Schinz, Rutishauser* zit. nach *Markoff). Droese* beschreibt einen Fall von Osteomalacie, die im Involutionsalter auftrat und bei der eine Gastritis die vermutlich zu Grunde liegende Ernährungsstörung begünstigt zu haben schien. *Droese* kommt zum Schluß, daß eine Differentialdiagnose zwischen seniler Osteomalacie und Hungerosteopathie — wir würden wohl am besten von „enterogener Osteopathie" sprechen — oft nicht möglich sei.

Was die Konstitution anbelangt, so scheint sie bei jeder Osteopathie ein wichtiger Faktor zu sein *(Hellner, Markoff),* wie ja auch unsere Fälle von Osteomalacie nach Magenresektion eine große Seltenheit darstellen und ohne konstitutionelle Minderwertigkeit des Knochensystems wohl kaum zustande gekommen wären.

4. Schlußfolgerung.

Wir kommen also zum Schluß, daß bei unseren Patientinnen die Osteomalacie und die hochgradige Anämie (auch im zweiten Fall ist die Anämie doch wohl mitbedingt durch einen Eisenmangel) im Zusammenhang stehen mit der früher

durchgemachten Magenresektion, wobei die auslösende Ursache eine entzündliche Veränderung und teilweise Atrophie der Schleimhaut des Verdauungstraktus darstellt, die zu Resorptionsstörungen führt. Als Begleitfaktoren sind auch das Alter und die Konstitution anzunehmen.

Summary.

The author describes two cases of osteomalacia and severe anaemia in two patients aged 64 and 62 respectively, attributing these affections to former stomach operations (the one: resection in 1923; the other: exclusion of the pylorus and gastro-enterostomy in 1918).

An inflammatory irritation of the mucous of the digestive tract, together with partial atrophy followed these interventions, producing resorption troubles. In addition to these causal factors, the age and constitution of the patients must also be taken into consideration.

Conclusions.

Chez deux malades âgées de 64 et 62 ans, atteintes d'ostéomalacie et d'anémie grave, l'A. attribue ces affections à des opérations gastriques anciennes (l'une: résection en 1923; l'autre: exclusion pylorique et gastro-entérostomie en 1918).

Une irritation inflammatoire des muqueuses du tube digestif, avec atrophie partielle, résulta de ces interventions qui provoquèrent ainsi des troubles de résorption. A côté de ce facteur déclanchant, il faut placer l'âge et l'état constitutionnel de ces malades.

Literaturverzeichnis.

Annes-Dias, H., Presse med., *1938*, 411—15. — *Bence, J.*, Z. klin. Med., *130* (1936). — *Bossard, A.*, Z. Chir. *243*, 118. — *Breitenbach*, Münch. med. Wschr. *1929*, 2. — *Buchgraber* u. *Fleischhacker*, Wien. Arch. inn. Med. *32* (1938). — *Bürger* u. *Konjetzny*, Zbl. Chir. *1929*, Nr. 19. — *Bussaberger*, Am. J. of Phys. *1936*, 116. — *Bussaberger* and *Ivy*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. *34*, 151. — *Bussaberger* and *Jung*, Am. J. of Phys. *117*, 59. — *Droese, W.*, Münch. med. Wschr. *1938*, 2. — *Ducuing, Miletzky* et *Soula*, Le Sang *10* (1936), No. 4. — *Fleischhacker* u. *Klima*, Z. klin. Med. *129*. — *Fontes, Kunlin* et *Thivolle*, Le Sang *10* (1936), No. 4. — *Freudenberg, E.*, in v. Pfaundler u. Schloßmann Hdb. d. Kinder-

heilkunde *1931,* Bd. 1. — *Froehner, M.,* Fortschr. Röntgenstr. *57* (1938). — *Gutzeit, K.,* Münch. med. Wschr. *1932,* 2. — *Derselbe,* Über die Gastroenteritits, *1932,* München. — *György,* Rachitis, in Stepp u. György: Avitaminosen, Springer *1927,* Berlin. — *Hansen* u. *v. Staa,* Die einheimische Sprue, Thieme *1936,* Leipzig. — *Hellner,* Münch. med. Wschr. *1940,* Nr. 28. — *Heß, Thaysen, Th. E.,* Non-Tropical Sprue, London u. Copenhagen *1932.* — *Klinke, K.,* Der Mineralstoffwechsel, 1931. — *van Leeuwen, H. C.,* Kli. Wo. *1933,* 1, 698. — *Maassen,* D. m. W. *1938,* 1398. — *Markoff, N.,* Z. klin. Med. *1936* und Fol. haem. 1939, 62. — *Meulengracht,* Die ärztl. Praxis, *1940,* Nr. 11. — *Monasterio, G.,* Kli. Wo. *1939,* 2. — *Petri* u. Mitarbeiter, Fol. haem. *54,* 156; *55,* 161; *56,* 159. — *Dieselben,* Acta med. scand. *87* (1935). — *Planteydt, J. M.,* Referat in Fol. haem. *59* (1938). — *Rieder, W.,* Zbl. Chir. *61,* 1934. — *Rowlands, Simpson* and *Levy,* Lancet *223,* 1932. — *Schulten,* Lehrbuch d. klin. Haematol. *1939.* — *Shol,* Mineral Metabolism., Reinhold publ. comp. U. S. A., *1939.* — *Stepp, Kühnau* und *Schröder,* Vitamine, Stuttgart *1939.* — *Tammann, H.,* Bruns Beitr. z. klin. Chir. *142,* 1928.